Münster 1935 No 1/3 Med DiSS

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster/Westf.

Vergleichende Untersuchungen über den Einfluß von Strophantin und seines Aglykons Strophantidin auf den anaeroben Kohlenhydratstoffwechsel

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster/Westf.

vorgelegt von

Bruno Leppelmann

aus Münster-Westf.

1933

Kallmünz
Buchdruckerei von Michael Laßleben
1934.

Dekan: Prof. Dr. Esch.

Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann.

Correferent: Prof. Dr. K. Zipf.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Meinen Eltern in dankbarer Liebe!

Durch die Arbeiten von Haarmann und Mitarbeitern ist der Mechanismus der Strophantinwirkung auf die intermediären Stoffwechselvorgänge in hohem Maße geklärt worden. Es konnte gezeigt werden, daß Strophantin nicht nur in die Stoffwechselvorgänge des Herzens, dem eigentlichen Angriffspunkt der „Herzmittel" eingreift, sondern in die aller Organe. Beim Strophantin muß man streng unterscheiden zwischen der „therapeutischen" und „toxischen" Wirkung, die genau entgegengesetzt gerichtet sind. In kleinen (therapeutischen) Gaben werden die Milchsäurebildung aus Glukose und die Glukoseabnahme im Herzmuskel gesteigert, durch große (toxische) Gaben dagegen gehemmt, wie die Versuche Haarmann's gemeinsam mit Többen[1] ergeben haben. Frühauf,[2] der den Einfluß von Strophantin auf die Oxydationsvorgänge im Gewebe prüfte, machte die bemerkenswerte Feststellung, daß Strophantin die Oxydationsvorgänge mit ansteigender Konzentration zunehmend hemmt.

Über die Stoffwechselwirkung des zuckerfreien Spaltungsproduktes des Strophantins, des Strophantidin, liegen bislang keine Versuche vor.

Lenz[3] und Fischer[4] verglichen die zuckerfreien hydrolytischen Spaltungsprodukte der Digitalisglykoside quantitativ und qualitativ mit den Muttersubstanzen und fanden für den Verlauf der Geninvergiftung am isolierten Froschherzen das typische Gesamtbild der Digitaliswirkung. In quantitativer Hinsicht sind die Genine erheblich schwächer wirksam als die Glykoside. Die Wirkungen des Grundkernes sind also durch die Zuckergruppe weitgehend verstärkt. Die charakteristischen Teilwirkungen der Digitalisstoffe sind nicht an die glykosidische Konfiguration gebunden.

Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist, die Stoffwechselwirksamkeit des Strophantins und des Strophantidins miteinander zu vergleichen.

Alle Einzelheiten der Versuchstechnik sind in den Arbeiten von Haarmann[5] beschrieben: zerkleinertes Gewebe, zwei- bis dreistündige Digestion in evakuierten Gefäßen bei 38° C, Sus-

1. H. Többen: Inaugural-Dissertation. Münster 1933, in Vorbereitung.
2. Th. Frühauf: Inaugural-Dissertation, Münster 1932.
3. E. Lenz: Arch. exp. Path. u. Pharm., 114, 77, 1926.
4. H. Fischer: ebenda, 130, 112, 1928.
5. W. Haarmann: Biochem. Z. 255, 103, 1932; 255, 142, 1932.

pensionsflüssigkeit Phosphatpufferlösung, PH=7,0, m/15. Die Konzentration der zugesetzten Kohlenhydrate, Glykogen und Glukose, betrug in allen Fällen 0,2%, von Hexosediphosphat 0,4%.

Versuchsserie I.

Die Quellen für die Milchsäurebildung im Gewebe sind vor allem die Kohlenhydrate. Die beiden wichtigsten Kohlenhydrate des Organismus sind das Glykogen und die Glukose. Diese beiden Kohlenhydrate sind in den einzelnen Organen ganz verschieden starke Milchsäurebildner. Wie die Versuche von Haarmann gezeigt haben, muß man zwei Stoffwechseltypen bei den Organen unterscheiden, je nachdem sie Glykogen oder Glukose in größerem Umfang zu Milchsäure abbauen. Hexosediphosphorsäure entspricht in ihrem Verhalten mit geringen Einschränkungen dem Glykogen. Nur der Skelettmuskel verwertet Glykogen und Hexosediphosphat in größerem Umfang, nicht dagegen Glukose. Alle übrigen Organe verhalten sich umgekehrt. Sie vermögen Glukose in Milchsäure überzuführen, nicht aber Glykogen in Hexosediphosphat. Die Leber nimmt eine Sonderstellung im Stoffwechsel ein. Sie zieht weder Glukose noch Glykogen zur Milchsäurebildung heran.

In den folgenden Versuchen wurde zunächst die Milchsäurebildung aus zugesetztem Glykogen geprüft. Zur Verwendung kam die Skelettmuskulatur vom Kaninchen und die Herzmuskulatur vom Hund.

Der Mechanismus des Glykogenabbaues zu Milchsäure ist in seinen Einzelheiten noch nicht vollkommen geklärt. Das Glykogenmolekül wird zunächst durch den diastatischen Fermentkomplex, die Gewebsamylase, auch Glykogenase genannt, über eine Reihe von Zwischenstufen, die zunächst noch nicht Fehling'sche Lösung reduzieren, sondern erst nach weitgehender Aufspaltung, in eine einfache Hexose unter Wasseraufnahme gespalten. Diese Hexose ist bislang nicht isoliert worden. Sie ist nicht identisch mit der gewöhnlichen α-β-Glukose, weil sie im Gegensatz zu dieser leicht im Skelettmuskel in Milchsäure überführt wird. Diese Hexose wird dann durch die Gewebsphosphatese mit Phosphorsäure verestert. Nach der bisherigen Auffassung wird dann die gebildete Hexose-Monophosphorsäure durch die Gewebsphosphatase wieder in Phosphorsäure und in eine labile, aktive Hexose zerlegt. Aus der Hexose entstehen dann durch Austritt von zwei Molekülen Wasser nach Sprengung der Sechserkette zwei Moleküle Methylglyoxal. Das Methylglyoxal ist die Vorstufe der Milchsäure, die aus dem Methylglyoxal unter Anlagerung von Wasser durch ein spezifisch wirkendes Ferment, die Methylglyoxalase, entsteht. In allerjüng-

ster Zeit ist ein weiterer Mechanismus der Milchsäurebildung von Embden und Mitarbeitern[6] und von Meyerhof und Mitarbeiter[7] wahrscheinlich gemacht worden. Nach der Annahme von Embden beruht die Milchsäurebildung im Gewebe auf einer Reaktion zwischen Brenztraubensäure und α-Glyzerinphosphorsäure. Hexosephosphorsäure zerfällt nach ihm in ein Molekül α-Glyzerinphosphorsäure und ein Molekül Brenztraubensäure. Es entsteht also gleichzeitig ein direktes reduziertes Spaltprodukt der Hexosephosphorsäure, die Glyzerinphosphorsäure, und ein direktes oxydiertes Spaltprodukt, die Brenztraubensäure. Nach dieser Hypothese tritt Methylglyoxal bei der Kohlenhydratspaltung intermediär nicht auf. Brenztraubensäure und Glyzerinphosphorsäure geben dann zusammen zwei Moleküle Milchsäure und ein Molekül Phosphorsäure. Ob die Embden'sche Hypothese auf die Milchsäurebildung aus allen Kohlenhydraten verallgemeinert werden darf, ist sehr gewagt. Die Annahme Embden's kann nur dann für die Milchsäurebildung aus Kohlenhydraten zurecht bestehen, wenn dabei intermediär Phosphorsäureester auftreten. Eine Glykolyse ohne Mitbeteiligung von Phosphat haben wir beim Glukoseabbau durch Hirngewebe vor uns. Rein theoretisch könnte das Glukosemolekül nach demselben Mechanismus wie die Hexosephosphorsäure in je ein Molekül Glyzerin und Brenztraubensäure zerfallen. Da aber diese beiden Verbindungen zusammen im Gewebe keine Milchsäure bilden, ist diese Möglichkeit abzulehnen. Sicherlich verfügt der Organismus über mehrere Abbauwege der Kohlenhydrate, die in den einzelnen Organen verschieden sind. Haarmann[8] konnte zeigen, daß die Leber im Gegensatz zu allen übrigen Organen eine andere Form von Zucker bildet als besonders der Skelettmuskel. Der durch die Leber aus Glykogen gebildete Zucker bildet nur in den Organen Milchsäure, in denen das auch die Glukose tut. Die beim Glykogenabbau in den anderen Organen entstehende Form des Zuckers verhält sich hinsichtlich ihrer Milchsäurebildungsfähigkeit wie Glykogen.

Wie soeben kurz auseinander gesetzt, werden bei der Milchsäurebildung aus Glykogen eine ganze Reihe von Zwischenstufen durchlaufen. In jede dieser Zwischenreaktionen können Gifte eingreifen. Je nach der Giftkonzentration kann eine Aktivierung oder Hemmung des Fermentablaufes die Folge sein. Da die Giftempfindlichkeit der verschiedenen fermentativen Vorgänge nicht gleich ist, so kann die Milchsäurebildung je nach dem Vorherrschen der einen oder anderen Reaktion gesteigert oder gehemmt sein.

6. G. Embden, Deuticke und Kraft: Klin. Wo. 12, 213, 1933.
7. Meyerhof, D. McEachern: Biochem. Z. 260, 417, 1933.
8. W. Haarmann: Biochem. Z., 255, 151, 1932.

Die Ergebnisse der Glykogenversuche sind in den Tabellen 1 und 2 zusammengestellt. In Tabelle 1 wurde lediglich die Milchsäurebildung unter dem Einfluß des Glykosides und seines Aglykons verfolgt; in Tabelle 2 gleichzeitig eine Glykogenbilanz aufgestellt. Es wurden in letzterem Falle einmal die Menge der aus dem Glykogen entstandenen Milchsäure und ferner die aus dem Glykogen entstandenen reduzierenden Kohlenhydrate (als Glukose berechnet) bestimmt. Der Bilanzversuch wurde am Herzmuskel ausgeführt, weil bei den sog. Herzmitteln das Verhalten des Herzstoffwechsels besonders interessiert.

Wie die Versuche zeigen verhalten sich Strophantin und Strophantidin im Stoffwechselversuch bei der gleichen Konzentration in jedem Falle beim Glykogenabbau verschieden. Das Strophantin hat also nach Abspaltung der Zuckergruppe seine typische Stoffwechselwirkung verloren. Die Wirkungskurven des Strophantins und Strophantidins sind bei Verwendung von Geweben verschiedener Tiere in ihrem Verlauf nicht gleich. Um die Wirkung der beiden Gifte miteinander vergleichen zu können, darf man die Versuche

Tabelle 1. Glykogenzusatz.

Versuch 1—4: Skelettmuskel, Kaninchen.
Versuch 5: Herzmuskel, Hund.

Nr.	Untersuchte Verbindungen	Milchsäure : mg %							
		direkt	Kontrollversuch ohne jeden Zusatz	Glykogen					
				Konzentration der zugesetzten Verbindungen					
				0,0	2×10^{-10}	2×10^{-9}	2×10^{-8}	2×10^{-7}	2×10^{-6}
1	Strophantin	546	785	1342	1342	1450	1432	1556	1290
	Strophantidin				1500	1380	1380	1410	1552
2	Strophantin	404	630	1064	1070	1076	1036	1240	1234
	Strophantidin				1214	1056	1080	1092	1206
3	Strophantin	618	726	1188	1032	1104	1158	1146	1122
	Strophantidin				1110	1176	1188	1092	1080
4	Strophantin	606	762	1360	1218	1188	1290	1260	1350
	Strophantidin				1410	1350	1220	1360	1390
5	Strophantin	324	594	776	—	810	776	776	745
	Strophantidin				864	940	885	839	726

nur mit den Geweben desselben Tieres anstellen. Artgleiche Tiere zeigen stark individuelle Reaktionsweisen. In der Hälfte der Versuche ist die Milchsäurebildung durch Strophantin gesteigert, in der anderen Hälfte nicht. Das Maximum der Steigerung liegt bei den höheren Konzentrationen, das Maximum der Hemmung bei den niederen Konzentrationen. Die Giftwirkung, gemessen an der Milchsäurebildung, steigt also mit der Verdünnung an (Versuch 3 und 4). Die

Strophantidinwirkung ist von der Strophantinwirkung gänzlich verschieden. In Konzentrationen, bei denen Strophantin die Milchsäurebildung hemmt, kann Strophantidin sie steigern und umgekehrt. Besonders eindrucksvoll ist der Glykogenversuch mit Herzmuskelgewebe. Strophantin ist fast ohne jede Einwirkung. Strophantidin dagegen führt zu einer erheblichen Anregung der Milchsäurebildung. Das Optimum liegt hier bei einer Konzentration von 2×10^{-9} bei der die Milchsäurebildung gegenüber dem Kontrollversuch um nahezu 100% gesteigert ist.

Tabelle 2. Glykogenbilanz.
Herz, Hund.

Versuchsanordnung	mg% Milchsäure	mg% Hexose	Glykogenzusatz = mg % Hexose	Milchsäurezunahme	Hexosezunahme
Direkter Versuch	324	356	—	—	—
Nullvers. ohne Jeden Zusatz	594	178	—	—	—
Glykogen (Kontrollversuch)	776	595	1200	182	417
Glykogen u. Strophantin					
„ „ 2×10^{-9}	810	638	1200	216	460
„ „ 2×10^{-8}	776	638	„	182	460
„ „ 2×10^{-7}	776	696	„	182	518
„ „ 2×10^{-6}	745	758	„	151	680
Glykogen u. Strophantidin					
„ „ 2×10^{-10}	864	650	1200	270	472
„ „ 2×10^{-9}	940	570	„	346	392
„ „ 2×10^{-8}	885	625	„	291	447
„ „ 2×10^{-7}	839	685	„	245	507
„ „ 2×10^{-6}	726	625	„	132	447

Wie aus dem Glykogenbilanzversuch (Tabelle 2) ersichtlich ist, greifen Strophantin und Strophantidin bereits bei den fermentativen Vorgängen an, die Glykogen zu den reduzierenden Kohlenhydraten abbauen. Besonders eindrucksvoll ist die Strophantinwirkung. Bei annähernd gleichbleibender Milchsäurebildung ist die Menge der reduzierenden Kohlenhydrate bei den einzelnen Glykosidkonzentrationen ganz verschieden: sie nimmt mit steigenden Strophantingaben zu. Sie ist bei 2×10^{-9} um ca. 60% gesteigert. Die Summe der Anteile des Glykogens, die auf die Milchsäure- und

Hexosezunahme entfallen, beträgt bei 2×10^{-6} Strophantin 831 mg % Hexose gegenüber dem Kontrollversuch von 599 mg %. Da die reduzierenden Kohlenhydrate gegenüber den nichtreduzierenden Zwischenkohlenhydraten die tieferen Abbaustufen des Glykogens sind, könnte man hieraus folgern, daß Strophantin den Glykogenabbau beschleunigt, wenn auch nicht bei allen Konzentrationen bis zur Milchsäurestufe. Auch beim Strophantidin ist die Summe aus Milchsäure- und Hexosezunahme bei allen Konzentrationen mit Ausnahme der höchsten von 2×10^{-6} gegenüber dem Kontrollversuch gesteigert. Sie entspricht durchschnittlich bei den Konzentrationen von 2×10^{-10} bis 2×10^{-7} rund 750 mg % Hexose gegenüber 500 mg % im Kontrollversuch. Zu beachten ist, daß die Menge der reduzierenden Kohlenhydrate bei gesteigerter Milchsäurebildung entsprechend verringert ist, die Summe der Zunahmen an Milchsäure und Hexose aber gleich bleibt. Im Wirkungsmechanismus besteht also ein wesentlicher Unterschied zwischen der Strophantin- und Strophantidinwirkung. Die Summe von Milchsäure- und Hexosezunahme aus Glykogen ist beim Strophantin bei einer Konzentration von 2×10^{-6} am höchsten (831 mg %), beim Strophantidin dagegen bei der gleichen Konzentration am niedrigsten (579 mg %), beim Kontrollversuch sind es 599 mg %.

Versuchsserie II.

Wie eingangs erwähnt, verwertet der Skelettmuskel außer dem Glykogen nur noch Hexosephosphorsäure in größerem Umfange zur Milchsäurebildung. Da die fermentativen Vorgänge hier auf anderen Wegen vor sich gehen, kann man auch erwarten, daß Gifte den Abbau von Hexosediphosphat in anderer Weise beeinflussen wie den Glykogenabbau.

Die Versuchsergebnisse mit Hexosediphosphat als Milchsäurebildner sind in der Tabelle 3 zusammengestellt.

Das Wirkungsbild der beiden Gifte ist bei Verwendung von Skelettmuskelgewebe von verschiedenen Tieren nicht gleich. Versuch 1 und 3 entsprechen sich annähernd. Der Kurvenverlauf ist für das Strophantin und Strophantidin abgesehen von graduellen Unterschieden der gleiche. Niedrige Konzentrationen steigern die Milchsäurebildung, höhere Konzentrationen setzen sie herab. Zu einer ausgesprochenen Hemmung kommt es nur in Versuch 3. Vergleicht man die Milchsäurebildung miteinander, die unter der Einwirkung der gleichen Konzentration der beiden Gifte gebildet werden, so findet man beträchtliche Unterschiede. Strophantin kann bei gewissen Konzentrationen die Milchsäurebildung aus Hexosediphosphat anregen, Strophantidin sie hemmen und umgekehrt.

Aus den Versuchen geht hervor, daß gewisse Teilreaktionen

beim Abbau des Hexosediphosphates den beiden Verbindungen gegenüber eine verschiedene Giftempfindlichkeit aufweisen, sodaß ihre Reaktionsweise verschieden sein muß.

Tabelle 3. Hexosediphosphat.
Skelletmuskel, Kaninchen.

Nr.	Untersuchte Verbindungen	Milchsäure : mg %							
		direkt	Kontrollversuch ohne jeden Zusatz	Hexosediphosphat					
				Konzentration der zugesetzten Verbindungen.					
				0,0	2×10^{-10}	2×10^{-9}	2×10^{-8}	2×10^{-7}	2×10^{-6}
1	Strophantin	606	762	1086	1260	1200	1150	1110	1120
	Strophantidin			„	1180	1230	1120	1068	1060
2	Strophantin	546	785	1560	1630	1602	1560	1518	1420
	Strophantidin			„	1536	1536	1418	1540	1600
3	Strophantin	618	726	1386	1416	1362	1362	1308	1254
	Strophantidin			„	1374	1416	1428	1236	1190
4	Strophantin	404	630	1176	1192	1200	1184	1128	1302
	Strophantidin			,	1350	1270	1068	1090	1158

Versuchsserie III.

Von besonderer Bedeutung ist das Verhalten des Glukoseabbaues im Herzmuskelgewebe unter der Einwirkung von „Herzmitteln", weil die Glukose die Hauptenergiequelle für den Herzmuskel bildet. Nach Versuchen von Haarmann mit Többen, über deren Ergebnisse Freund[9] auf der Tagung der Deutschen Pharmakologischen Gesellschaft in Wiesbaden berichtet hat, steigert Strophantin in niedrigen Konzentrationen die Milchsäurebildung aus Glukose und hemmt sie in höheren Gaben ganz beträchtlich.

Die Ergebnisse der Glukoseversuche sind aus den Tabellen 4 und 5 zu ersehen.

Die Versuche zeigen ein einheitliches Bild. Beide Gifte beschleunigen bei gewissen Konzentrationen die Milchsäurebildung aus Glukose und setzen sie in hohen Gaben herab. Die optimale Konzentration liegt für die beiden Verbindungen bei verschieden hohen Verdünnungsgraden. Bei den starken Verdünnungen von 2×10^{-10} und 2×10^{-9} ist das Strophantin dem Strophantidin überlegen, und bei 2×10^{-8} dagegen das Strophantidin dem Strophantin mit Ausnahme vom Versuch 4. Bei der stärksten Dosierung von 2×10^{-6} ist das Strophantin toxischer als das Strophantidin.

Genauere Einblicke in das physiologische Geschehen beim Glukoseabbau im Herzmuskelgewebe erhält man nur durch die Aufstellung von Glukosebilanzversuchen, in denen neben der Milchsäure-

9. H. Freund: Arch. exp. Path. u. Pharm. 167, 73, 1932.

Tabelle 4. Glukose.
Herz, Hund.

Nr.	Untersuchte Verbindungen	Milchsäure : mg % direkt	Kontrollversuch ohne jeden Zusatz	Glukose. Konzentration der zugesetzten Verbindungen. 0,0	2×10^{-10}	2×10^{-9}	2×10^{-8}	2×20^{-7}	2×10^{-6}
1	Strophantin	324	594	938	1044	1116	1060	962	870
	Strophantidin			„	990	1110	1136	978	870
2	Strophantin	252	346	862	960	942	920	878	765
	Strophantidin			„	850	862	990	796	784
3	Strophantin	204	312	1020	1032	1008	942	918	750
	Strophantidin			„	1026	990	960	930	870
4	Strophantin	255	475	925	945	880	875	750	590
	Strophantidin			„	870	740	710	680	680

Tabelle 5. Glukosebilanz.
Herz, Hund.

Versuchsanordnung	mg % Milchsäure	mg % Glukose	: mg % Glukose-Zusatz	: mg % Milchsäure-Zunahme	: mg % Glukose-abnahme
Direkter Versuch	252	206	—	—	—
Nullvers. ohne jeden Zusatz	346	321	—	—	—
Glukose (Kontrollversuch)	862	714	1000	516	603
Glukose u. Strophantin					
„ „ 2×10^{-10}	960	642	1000	614	679
„ „ 2×10^{-9}	942	632	„	596	679
„ „ 2×10^{-8}	920	595	„	574	726
„ „ 2×10^{-7}	878	512	„	532	809
„ „ 2×10^{-6}	765	755	„	419	564
Glukose u. Stropantidin					
„ „ 2×10^{-10}	850	704	1000	504	613
„ „ 2×10^{-9}	862	690	„	516	631
„ „ 2×10^{-8}	990	440	„	644	881
„ „ 2×10^{-7}	796	678	„	450	643
„ „ 2×10^{-6}	784	750	„	438	571

bildung auch die Glukoseabnahme bestimmt wird. Nach Haarmann[10] decken sich bei allen Organen, die Glukose in Milchsäure überführen, im Allgemeinen die Abnahme der Glukose und die Milch-

säurebildung nicht. Die Glukose wird offenbar noch auf anderen Wegen abgebaut, die nicht zu Milchsäure führen, oder aber die gebildete Milchsäure wird weiter verändert. Das anaerobe Verschwinden der Milchsäure ist durch Haarmann[11] sichergestellt.

Tabelle 6. Glukosebilanz.
Herz, Hund.

Versuchsanordnung	mg % Milchsäure	mg % Glukose	Glukose-Zusatz : mg %	Milchsäure-Zunahme : mg %	Glukose-abnahme mg %
Direkter Versuch	324	356	—	—	—
Nullvers. ohne jeden Zusatz	594	178	—	—	—
Glukose (Kontrollversuch)	938	681	1000	344	497
Glukose u. Strophantin					
„ „ 2×10^{-10}	1044	548	1000	450	630
„ „ 2×10^{-9}	1116	500	„	522	678
„ „ 2×10^{-8}	1060	512	„	466	666
„ „ 2×10^{-7}	962	608	„	368	570
„ „ 2×10^{-6}	870	775	„	276	402
Glukose u. Strophantidin					
„ „ 2×10^{-10}	990	608	1000	396	570
„ „ 2×10^{-9}	1110	548	„	516	630
„ „ 2×10^{-8}	1136	512	„	542	666
„ „ 2×10^{-7}	978	560	„	384	618
„ „ 2×10^{-6}	870	650	„	276	528

Die Berechnung der Glukoseabnahme geschieht in folgender Weise: Die Hexosemenge im Nullversuch ohne Zusatz von Glukose wird von dem Versuch mit Glukosezusatz abgezogen. Die Glukoseabnahme ergibt sich dann aus der Differenz zwischen der zugesetzten Glukosenmenge und der Differenz nach der Digestion.

Aus den Glukosebilanzversuchen (Tabelle 5 und 6) geht hervor, daß Strophantin und Strophantidin den Glukoseabbau im Herzmuskel beschleunigen. Die maximale Abnahme der Glukose liegt in Versuch 1 (Tabelle 5) für das Strophantin bei einer Konzentration von 2×10^{-7} für das Strophantidin bei 2×10^{-8}; in Versuch 2 (Tabelle 6) für das Strophantin bei 2×10^{-9} für das Strophantidin bei

10. W. Haarmann: Biochem. Z. 255, 142, 1932.
11. derselbe: ebenda 256, 326, 1932.

2×10^{-8} Die Glukoseabnahme ist unter der Strophantinwirkung maximal um 206 mg %, bzw. 181 mg %, unter der Strophantidinwirkung um 278 mg % bzw. 169 mg % verbessert worden gegenüber den Kontrollversuchen mit 603 mg % bzw. 497 mg % Glukoseabnahme. Weiterhin zeigen die Versuche, daß das Maximum der Milchsäurebildung nicht mit dem Maximum der Glukoseabnahme zusammenfallen muß.

Die Milchsäurebildung aus einem Kohlenhydrat allein gibt uns kein genaues Bild über die Verwertbarkeit der Glukose in den Organen. Man kann aus diesen Versuchen folgern, daß es zwei verschiedene Glukoseabbauwege geben muß, von denen nur der eine zur Milchsäure führt. Zu derselben Schlußfolgerung kam Haarmann in seinen Strophantinversuchen.

Bei einer Konzentration von 2×10^{-6} setzen Strophantin wie auch Strophantidin die Milchsäurebildung und die Glukoseabnahme herab. Strophantin erweist sich dabei toxischer als das Strophantidin. Besonders deutlich zeigt sich dieses Verhalten im Versuch 2 Tabelle 6, in dem das Strophantin die Glukoseverwertung um rund 20% verringert, das Strophantidin dagegen noch eine geringe Verbesserung des Glukoseabbaues hervorruft.

Die Glukoseversuche zeigen besonders deutlich das gegensätzliche Verhalten von kleinen und großen Giftmengen. Die Wirkung von kleinen Dosen entspricht dem therapeutischen Wirkungsbild des Strophantins.

Durch Untersuchungen von Weese[12] wissen wir, daß der Herzmuskel kein spezifisches Speicherungsvermögen für die Glykoside der Digitalisgruppe besitzt, wie früher allgemein angenommen wurde. Nach intravenöser Injektion findet man nur einen Bruchteil der eingespritzten Menge im Herzen, die übrige Menge ist auf den übrigen Organismus verteilt. Entsprechend der stärkeren Durchblutung des Herzens erhält das Herz auf die Gewichtseinheit bezogen mehr Glykoside als die übrigen Organe. Nach Weese entfallen auf den Herzmuskel ungefähr 1/16 der therapeutischen Menge. Bei einem Durchschnittsgewicht von 300 g für das menschliche Herz würde demnach eine Giftkonzentration von (0,5 mg = therapeutische Dosis) $\frac{0{,}5}{16}$ mg : 300 g = 1×10^{-7} entstehen, bei gleichmäßiger Verteilung auf den Gesamtorganismus mit 50 kg Weichteilen eine Giftkonzentration von 1×10^{-8} Die maximale Verbesserung des Glukoseabbaues liegt in unseren Versuchen mit zerkleinertem Herzmuskel noch tiefer als die errechnete „therapeutische Konzentration".

12. H. Weese: Arch. exp. Path. u. Pharm.: 135, 228, 1928.

Versuchsserie IV.

Der Mechanismus des Glukoseabbaues in den einzelnen Organen ist verschieden. Es lassen sich zwei Typen von Organen unterscheiden, je nachdem sie die Glukose über die Phosphorsäureester abbauen oder nicht. Für den Glukoseabbau ist im Allgemeinen die Phosphorsäure unentbehrlich. Eine Ausnahme machen Hirn, Lunge und Retina. Der Organismus verfügt mithin über ganz verschiedenartige Fermentsysteme, die den Abbau ein und derselben Verbindung vermitteln, in unserem Fall der Glukose. Da die fermentativen Vorgänge bei der Glukosespaltung durch Herz und Hirngewebe verschieden sind, muß auch ihre Ansprechbarkeit voneinander abweichen.

In den folgenden Versuchen wurde die Glukoseverwertung durch Hirngewebe geprüft. Die Ergebnisse sind aus Tabelle 7 und 8 zu entnehmen.

Wie aus den Versuchen hervorgeht, regen Strophantin und sein Aglykon, falls eine Einwirkung überhaupt feststellbar ist, die Milchsäurebildung aus Glukose an. Das Strophantidin erweist sich dabei im Allgemeinen wirksamer als das Strophantin. Besonders deutlich zeigt sich dieses Verhalten in Versuch 2, in dem Strophantin die Milchsäurebildung unbeeinflußt läßt, Strophantidin sie dagegen vor allem bei den höheren Konzentrationen steigert. Zu einer Hemmung der Milchsäurebildung kommt es in unseren Versuchen bei beiden Stoffen in keinem Falle.

Besonders deutlich wird das unterschiedliche Verhalten der beiden Verbindungen bei Betrachtung des Glukosebilanzversuches (Tabelle 8). Die optimale Giftkonzentration liegt für das Strophantin bei 2×10^{-8}, für das Strophantidin dagegen bei 2×10^{-10} und 2×10^{-9}. In den höheren Konzentrationen von 2×10^{-7} und 2×10^{-6} wirken beide Gifte auf die Glukoseabnahme gleich stark ein. Die Glukoseabnahme ist unter der Strophantinwirkung von 547 mg % im Kontrollversuch auf 915 mg % heraufgeschraubt, also um 67% verbessert worden, unter der Strophantidinwirkung auf 856 mg %, also um 58%. Die Steigerungen der Milchsäureausbeute betragen beim Strophantin und Strophantidin 560 mg % gegenüber dem Kontrollversuch von 375 mg %. Die Milchsäurebildung ist also um 49% angeregt. Die maximale Steigerung der Milchsäureausbeute fällt beim Strophantin mit der maximalen Glukoseabnahme zusammen, nicht dagegen beim Strophantidin. Wie beim Herzmuskelgewebe finden wir auch beim Hirngewebe keine Aequivalenz zwischen Milchsäurezunahme und Glukoseabnahme. Das liegt z. T. darin begründet, daß, wie Haarmann[13] zeigen konnte, das Hirngewebe in hohem Maße die Fähigkeit besitzt, die Milchsäure anaerob zum Verschwinden

13. W. Haarmann: Biochem. Z., 256, 326, 1932.

Tabelle 7. Glukose.
Hirn, Hund.

Nr.	Untersuchte Verbindungen	Milchsäure : mg %							
		direkt	Kontrollversuch ohne jeden Zusatz	Glukose					
				Konzentration der zugesetzten Verbindungen.					
				0,0	2×10^{-10}	2×10^{-9}	2×10^{-8}	2×10^{-7}	2×10^{-6}
1	Strophantin	191	180	555	613	612	740	626	590
	Strophantidin			„	624	586	740	686	645
2	Strophantin	194	180	792	830	810	780	770	776
	Strophantidin			„	786	812	906	856	864
3	Strophantin	216	243	564	636	561	567	570	564
	Strophantidin			„	576	600	591	581	600

Tabelle 8. Glukosebilanz.
Hirn, Hund.

Versuchsanordnung	mg % Milchsäure	mg % Glukose	mg % Glukose-Zusatz	mg % Milchsäure Zunahme	mg % Glukose-abnahme
Direkter Versuch	191	190	—	—	—
Nullvers. ohne jeden Zusatz	180	82	—	—	—
Glukose (Kontrollversuch)	555	535	1000	375	547
Glukose u. Strophantin					
„ „ 2×10^{-10}	612	512	1000	432	570
„ „ 2×10^{-9}	612	404	„	432	678
„ „ 2×10^{-8}	740	167	„	560	915
„ „ 2×10^{-7}	626	358	„	446	724
„ „ 2×10^{-6}	590	392	„	410	690
Glukose u. Strophantidin					
„ „ 2×10^{-10}	624	226	1000	444	856
„ „ 2×10^{-9}	686	226	„	506	856
„ „ 2×10^{-8}	740	368	„	560	714
„ „ 2×10^{-7}	686	368	„	506	713
„ „ 2×10^{-6}	645	398	„	465	684

zu bringen. Wird dieser Entgiftungsvorgang für die Milchsäure aktiviert, dann müssen die zur Beobachtung kommenden Milchsäuremengen abnehmen, obgleich die gleiche Milchsäuremenge entstanden sein könnte. Die gefundenen Milchsäurewerte ergeben sich

aus der Differenz der gebildeten und der anaerob verschwundenen Milchsäure.

Die bisher besprochenen Versuche sind ein weiterer Beitrag dafür, daß Giftwirkungen an Organen nachweisbar sind, die nicht zu den eigentlichen Angriffspunkten des betreffenden Giftes gehören, an denen aber die Funktionsänderung sichtbar wird.

Versuchsserie V.

In der letzten Versuchsserie soll eine zuerst von Haarmann[14] nachgewiesene Stoffwechselleistung des Gewebes verfolgt werden. Es handelt sich hier um das Vermögen des Gewebes, Milchsäure auch unter anaeroben Bedingungen zum Verschwinden zu bringen. Um diesen Stoffwechselvorgang sichtbar zu machen, ist es notwendig, eine Nachbildung von Milchsäure aus den im Gewebe präformierten Kohlenhydraten zu verhindern. Das erreichte Haarmann durch Zusatz von monobromessigsaurem Natrium, 1 : 500 auf die freie Säure bezogen. Weil Erhöhung der Laktatkonzentration die Menge der anaerob zum Verschwinden gebrachten Milchsäure steigert, wurde gleichzeitig Laktat in Form von Natriumlaktat den Versuchsansätzen hinzugefügt.

Zu den in Tabelle 9 zusammengestellten Versuchen wurden Leber- und Hirngewebe verwendet, weil diese Organe nach Versuchen von Haarmann für die Untersuchung des anoxybiontischen Milchsäureschwundes besonders geeignet sind.

Wie aus den Versuchen hervorgeht, wird das anaerobe Verschwinden der Milchsäure durch Strophantin und Strophantidin in nicht gleicher Weise beeinflußt. Die Organe verschiedener Tiere weichen in ihrem Verhalten voneinander ab. Im Allgemeinen steigern sie die Menge der anaerob verschwundenen Milchsäure. Das Optimum der Wirkung liegt zumeist bei den niedrigeren Konzentrationen. Das Strophantidin ist dem Strophantin in den meisten Fällen überlegen. Besonders deutlich tritt das bei den Versuchen 2 und 4 in Erscheinung. Die Versuche bilden einen weiteren Beitrag für die Abänderung der Stoffwechselwirkung des Strophantins durch Verlust der Zuckergruppe.

14. W. Haarmann: Biochem. Z., 256, 326, 1932.

Tabelle 9. Monobromazetat + Laktat.

Nr.	Untnrsuchte Verbindungen	Milchsäure : mg % direkt	Monobrom. u. Laktat 0,0	2×10^{-10}	2×10^{-9}	2×10^{-8}	2×10^{-7}	2×10^{-6}	Organ Versuchstier
1	Strophantin	1440	1370	1330	1150	1346	1330	1316	Leber
	Strophantidin		„	998	1140	1246	1472	1554	Kaninchen
2	Strophantin	930	795	630	579	618	649	756	Leber
	Strophantidin		„	525	597	603	600	579	Hund
3	Strophantin	1086	1089	960	1005	1053	1029	1005	Hirn
	Strophantidin		„	1035	1035	1053	1050	1032	Kalb
4	Strophantin	1440	1276	1298	910	995	1306	1156	Hirn
	Strophantidin		„	892	915	1008	1076	892	Hund

Zusammenfassung.

Es wurde die Stoffwechselwirkung des Strophantins und seines zuckerfreien Spaltungsproduktes, Strophantidin, miteinander verglichen. Geprüft wurde die Fähigkeit der verschiedensten Organe, einige zugesetzte Kohlenhydrate Glykogen, Hexosediphosphat und Glukose in Milchsäure überzuführen und Milchsäure anaerob zum Verschwinden zu bringen. Daneben wurden Glykogen- und Glukosebilanzversuche angestellt, um den feineren Mechanismus der Giftwirkung zu klären.

Die Versuche haben den Nachweis erbracht, daß die Stoffwechselwirkung des Strophantins in seinem Genin weitgehend verändert ist. Dieses Verhalten tritt bei allen untersuchten Reaktionen in Erscheinung. Hervorgehoben sei hier besonders, daß das Strophantidin auch beim Herzen stark wirksam ist. Das Wirkungsbild entspricht annähernd der Strophantinwirkung. Die optimalen Konzentrationen der beiden Stoffe liegen jedoch bei verschiedenen Verdünnungsgraden. Strophantin und sein Aglykon steigern in schwachen Konzentrationen die Milchsäurebildung aus Glukose und die Glukoseverwertung, setzen sie in hohen Gaben herab. Dieses Verhalten entspricht der Umkehrwirkung von kleinen und großen Gaben im Sinne der Arndt-Schultz'schen Regel. Die Milchsäurebildung aus Glukose im Hirngewebe wird durch die beiden Stoffe gleichfalls gesteigert, desgleichen der Glukoseverbrauch. Zu einer Hemmung des Glukoseabbaues kommt es in unseren Versuchen jedoch nicht.

Die Stoffwechselwirkung der beiden Gifte ist in allen Organen nachweisbar, auch in Organen, die nach der allgemeinen Auffassung nicht zu den Angriffspunkten der Herzmittel gehören. Wegen der zahlreichen Einzelheiten der Versuchsergebnisse muß auf die Arbeit verwiesen werden.

Lebenslauf.

Am 10. Februar 1908 wurde ich als Sohn des praktischen Arztes Dr. med. Max Leppelmann zu Münster/Westf. geboren. Nach vierjährigem Besuch der Volksschule kam ich auf das Paulinische Gymnasium, das ich Ostern 1927 mit dem Zeugnis der Reife verließ. Danach studierte ich Medizin an den Universitäten in Innsbruck, München, Münster, Königsberg und Düsseldorf. Das Physikum bestand ich Herbst 1929 in Münster/Westfalen und das medizinische Staatsexamen ebenda im Januar 1933.

Bruno Leppelmann.